

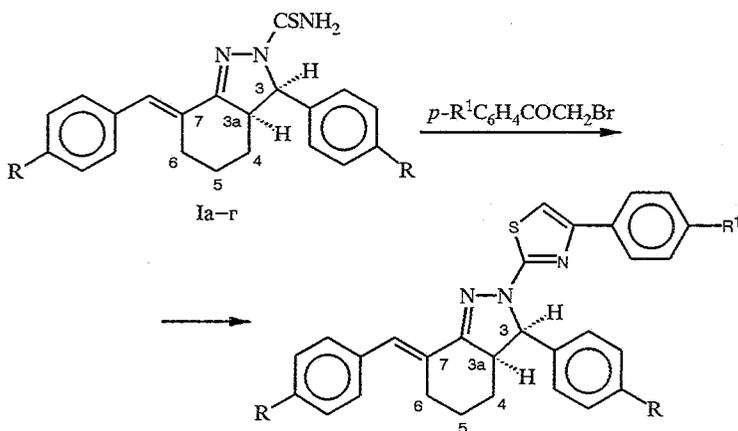
И. М. Гелла, Амаду Разак Яя, Г. В. Черкаев,  
С. В. Фиалкова, В. Д. Орлов

ПИРАЗОЛИНЫ-2 НА ОСНОВЕ ДИАРИЛИДЕНЦИКЛО-  
ГЕКСАНОНОВ. СИНТЕЗ И СТЕРЕОХИМИЯ  
N-ТИОКАРБАМОИЛ- И N-ТИАЗОЛИЛЗАМЕЩЕННЫХ

При взаимодействии N-тиокарбамоилгексагидроиндазолов с  $\alpha$ -бромацетофенонами образуются соответствующие N-тиазолилпиразолины. В некоторых случаях гетероциклизация сопровождается перемещением двойной связи и *цис-транс*-изомеризацией в пиразолиновом цикле. Рассмотрено влияние стереохимии полученных соединений на их спектрально-люминесцентные свойства.

Реакция диарилиденцикланонов с гидразином и алкилгидразинами приводит к соответствующим пиразолинам в виде 3,3*a*-*транс*-изомеров [1—3]. При взаимодействии бензилиден- и дибензилиденцикланонов с семикарбазидом в кислой среде обычно образуется смесь *цис*- и *транс*-изомеров, тогда как в реакции дибензилиденциклогексанона с тиосемикарбазидом — единственный продукт с *цис*-конфигурацией атомов водорода в пиразолиновом цикле [4].

Мы нашли, что замещенные диарилиденциклогексаноны реагируют с тиосемикарбазидом аналогичным образом с образованием N-тиокарбамоилгексагидроиндазолов I. Сходство спектров ПМР соединений Iа—г (табл. 1) свидетельствует о том, что во всех случаях образуются продукты с одинаковой ориентацией заместителей у C(3).

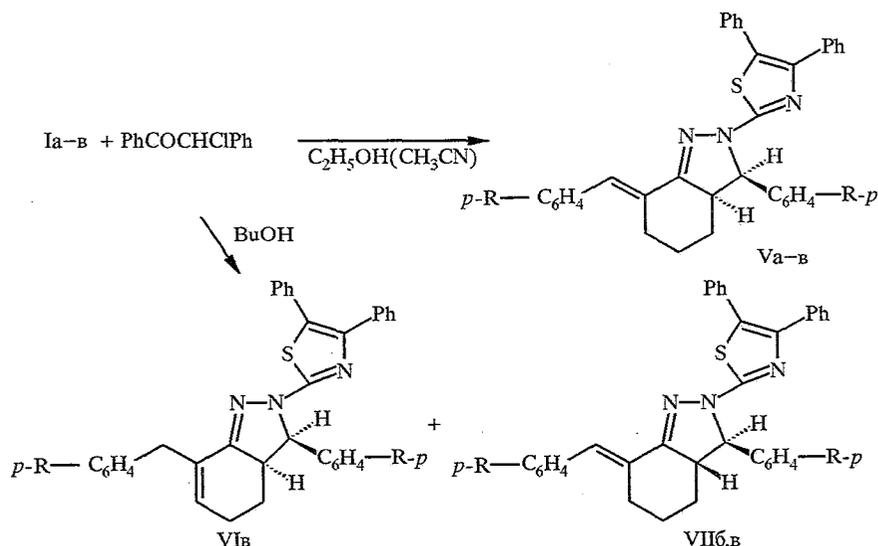


I—IV а R = H; б R = Cl; в R = NO<sub>2</sub>; г R = NMe<sub>2</sub>;  
IIа—г R<sup>1</sup> = H; IIIа—в R<sup>1</sup> = Br; IVа,в R<sup>1</sup> = Ph

Циклизация тиоамидов Iа—г с фенацилгалогенидами приводит к N-(тиазолил-2)гексагидроиндазолам II—IV. В спектрах ПМР соединений II—IV (табл. 1) сигнал протона Н-5 тиазольного кольца наблюдается в виде отдельного синглета (6,7...6,8), тогда как сигнал винильного протона арилиденной группы вблизи 7,5 м. д. перекрывается сигналами ароматических протонов. Сигнал Н-3 протона пиразолинового цикла наблюдается в области 5,7...6,2 м. д. в виде дублета с КССВ около 11 Гц. Сигналы циклогексановых протонов расположены в области 0,8...3,5 м. д. Отмечалось [4, 5], что химические сдвиги протонов у C(3) и C(3*a*)

различаются более чем на 0,5 м. д. для диастереомерных пар бициклических пиразолинов с псевдоэкваториальной и псевдоаксиальной фенильной группой в положении 3. Поскольку химические сдвиги протонов у С(3) и С(3а) соединений I—IV близки, следовательно, все они имеют одинаковую конфигурацию у С(3).

При взаимодействии тиоамидов I с  $\alpha$ -хлордезоксibenзоином образуются соответствующие производные 4,5-дифенилтиазола Va—в. Низкая растворимость нитрозамещенного тиоамида Ib в этаноле сильно замедляет циклизацию, поэтому мы попытались провести ее с использованием более высококипящего растворителя — бутанола. При этом в реакции Ib с  $\alpha$ -хлордезоксibenзоином мы получили смесь двух изомерных соединений, VIв и VIIв, отличающихся по спектрам ПМР от ожидаемого продукта циклизации Vв. Изомер Vв удалось получить позднее при проведении циклизации в ацетонитриле.



В спектре ПМР соединения VIв наблюдаются дополнительные сигналы в виде уширенного синглета при 6,05 м. д., характерного для винильного протона в циклогексановом цикле, и спиновой системы АВ, образуемой парой бензильных протонов при 3,77 м. д. Следовательно, образование Vв сопровождается перемещением экзоциклической двойной связи в циклогексановое кольцо под воздействием выделяющегося в ходе циклизации HCl. Такое перемещение двойной связи в цикл в присутствии сильных кислот известно для арилиденциклогексанов [6]. Химические сдвиги протонов пиразолинового цикла соединений IIв и VIв заметно не различаются, следовательно, перемещение двойной связи не влияет на ориентацию заместителей в пиразолиновом цикле.

В спектре соединения VIIв сохраняются сигналы протонов пиразолинового цикла, однако они на 0,6...0,8 м. д. сдвинуты в сильное поле. На примере 1,2-дифенилгексагидроиндазола было показано [5], что такие изменения связаны с *цис-транс*-изомерией в пиразолиновом цикле. Следует также обратить внимание на различия в химических сдвигах протона Н(4а) диастереомерных соединений Vв и VIIв (табл. 1). В спектре изомера Vв его сигнал сдвинут в сильное поле на 0,97 м. д. вследствие экранирования фенильной группой при С(3). Экранирование возможно только для *цис*-3,3а-изомера, в котором аксиальный протон у С(3) может находиться над плоскостью фенильного кольца. Такая *цис-транс*-изомеризация возможна не только в случае нитропроизводного Ib — при увеличении времени взаимодействия Ib с  $\alpha$ -хлордезоксibenзоином в реакционной смеси наряду с Vб появлялся *транс*-изомер VIIб (перемещение двойной связи в этом случае не наблюдалось).

Спектры ПМР синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги алифатических протонов, $\delta$ , м. д.								КССВ $J_{3,3a}$
	H(3)	H(3a)	H(6e)	H(6a)	H(5e)	H(4e)	H(5a)	H(4a)	
Ia	5,97	3,58	2,84			1,65		0,65	
Iб	6,03	3,48	2,94	2,19	1,84	1,72	1,44	0,81	10,8
Iв	6,16	3,59	2,96	2,25	1,89	1,77	1,48	0,79	
IIa	5,84	3,57	2,99	2,22	1,82	1,74	1,45	0,93	11,0
IIб	5,8	3,55	2,92	2,19	1,84	1,72	1,45	0,91	11,2
IIв	5,96	3,68	2,96	2,28	1,91	1,79	1,52	0,876	11,3
IIг	5,72	3,50		2,27	1,83	1,71	1,47	1,05	10,8
IIIa	5,8	3,58	3,00	2,22	1,82	1,72	1,46	0,936	10,9
IIIб	5,76	3,56	2,95	2,20	1,86	1,72	1,49	0,92	11,3
IIIв	5,95	3,69	2,97	2,28	1,91	1,75	1,55	0,87	11,0
IVa	5,91	3,59	3,00	2,23	1,8	1,8	1,46	0,91	11,9
IVв	5,98	3,7	2,98	2,3	1,8	1,8	1,5	0,89	11,4
Va	5,83	3,56	3,0	2,23	1,82	1,75	1,49	0,932	11,0
Vб	5,79	3,56	2,92	2,2	1,85	1,71	1,49	0,91	11,0
Vв	6,14	3,92	2,91	2,42	1,97	1,82	1,53	0,75	11,6
VIв	5,8	3,59	2,98	2,98	2,88	2,56	1,62	0,86	11,6
VIIб	4,95	3,1	3,0	3,0	2,18	1,89	1,5	1,68	11,5
VIIв	5,06	3,09	2,97	2,44	2,18	1,98	1,5	1,72	11,9
VIIд	5,12	3,2	3,02	2,53	2,26	2,03	1,55	1,78	11,9

По нашему мнению, наряду с отмеченными различиями в химических сдвигах протонов при C(3) и C(3a), величина химического сдвига H(4a) может быть использована для определения ориентации заместителя при C(3) (*цис*- или *транс*-ориентации атомов водорода у C(3) и C(3a)). Сделать вывод о конфигурации протонов пиразолинового цикла полученных диастереомеров на основании величин вицинальных КССВ  $J_{3,3a}$  нельзя, так как они близки по величине.

Спектры поглощения полученных соединений содержат 2—3 полосы; наиболее интенсивная из них (коротковолновая) при 260...290 нм (табл. 2). Если в спектре 1,3-дифенил-3-стирилпиразолина (VIII) наиболее интенсивной является длинноволновая полоса поглощения, 388 нм в диоксане, то в спектрах полученных нами соединений, несмотря на увеличение  $\pi$ -системы, эта полоса становится менее интенсивной и гипсохромно смещенной. Наблюдаемые изменения обусловлены различиями в геометрии рассматриваемых соединений, поскольку введение тетраметиленового мостика в соединение VIII приводит к нарушению копланарности хромофорной системы. Это подтверждается данными рентгеноструктурного анализа для *цис*- и *транс*-N-карбамоил-2-фенил-7-бензилиденгексагидроиндазола [4], согласно которым фрагмент C=C—C=N скручен на 30...40°, а фенилбензилиденный фрагмент выведен из плоскости двойной связи из-за стерического отталкивания с атомами водорода у C(6).

Люминесцентные свойства полученных нами пиразолинов имеют некоторые особенности. Отмеченное выше нарушение копланарности основной хромофорной системы этих соединений приводит к высоким Стоксовым сдвигам. Так, при аннелировании (переход от соединения VIII к соединению IIa) наблюдается падение интенсивности полосы флуоресценции и возрастание Стоксова сдвига от 5040 до 8280  $\text{см}^{-1}$ . Полоса флуоресценции претерпевает более длинноволновое смещение, чем соответствующая полоса поглощения. Кроме того, введение второй фенильной группы в тиазольный цикл (Va) приводит к дополнительному

Характеристики и спектрально-люминесцентные свойства синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено N, %	Вычислено N, %	Тпл., °С	УФ спектр, $\lambda_{\max}$ ( $\epsilon \cdot 10^{-3}$ )	Флуоресценция		Выход, %
						$\lambda_{\text{исп}}$ , нм (кв. выход)	Стоксов сдвиг, $\text{см}^{-1}$	
Ia*	$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{S}$			208...210				59
Iб	$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{S}$	10,2	10,1	158...160				55
Iв	$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$	16,2	16,0	236...240				60
Iг* <sup>2</sup>	$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{S}$	16,0	16,2	175...180				72
IIa	$\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{S}$	9,5	9,4	198...201	373 (12,4), 282 (23,5)	540 (0,12)	8280	54
IIб	$\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{S}$	8,3	8,1	192...194	379 (26,4), 287 (34,82)	551 (0,12)	8440	42
IIв	$\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$	12,9	13,0	236...239	416 (24,02), 290 (34,42)	618 (0,03)	7840	34
IIIa	$\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{S}$	8,1	8,0	205...208	372 (26,9), 263 (38,0)	538 (0,06)	8300	60
IIIб	$\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{S}$	6,9	7,1	190...195	371 (26,98), 264 (37,8)	550 (0,09)	8800	44
IIIв	$\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{BrN}_5\text{O}_4\text{S}$	11,2	11,4	195...198	393 пл., 283 пл., 262 (38,24)			32
IVa	$\text{C}_{35}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{S}$	8,2	8,0	193...196	370 (27,06), 280 (35,74)	545 (0,06)	8720	52
IVб	$\text{C}_{35}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{S}$	7,0	7,1	107...110	363 пл., 308 пл., 278 (35,84)	540 (0,06)		55
IVв	$\text{C}_{35}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$	11,5	11,4	214...217	414 (24,18), 302 (33,14), 286 (36,26)	623 (0,03)	8120	75
Va	$\text{C}_{35}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{S}$	8,1	8,0	104...107	368 (12,70), 278 (20,72)	569 (0,04)	9540	45
Vб	$\text{C}_{35}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{S}$	6,9	7,1	111...115	371 (26,98), 289 (34,56)	579 (0,05)	9800	58
Vв	$\text{C}_{35}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$	11,6	11,4	202...203				46
VIв	$\text{C}_{35}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$	11,5	11,4	121...124	342 (29,24), 268 (37,26)			38
VIIв	$\text{C}_{35}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$	11,4	11,4	226...229	268 (37,2)			66
VIII* <sup>3</sup>	$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2$			179...180	388 (25,8)	482 (0,9)	5040	

\* Лит. Тпл 210 °С [4].  
<sup>2</sup> Смесь *цис-транс*-изомеров.  
<sup>3</sup> Лит. Тпл 176...177 °С [7].

увеличению Стоксова сдвига, что указывает на участие фенильного радикала в процессах изменения геометрии молекулы в возбужденном состоянии. Причина этих явлений, по нашему мнению, может быть связана с различной степенью планарности поглощающей и излучающей молекул, т. е. происходящее за время жизни возбужденного состояния уплотнение хромофорной системы понижает энергию равновесного возбужденного флуоресцентного состояния. Введение как электронодонорных, так и электроноакцепторных заместителей приводит к уменьшению квантового выхода.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР соединений I—VII сняты на спектрометре Bruker WM-250 в  $\text{CDCl}_3$  с использованием ГМДС в качестве внутреннего стандарта. УФ спектры измерены в диоксане на спектрофотометре Spesord M-40, спектры флуоресценции — в диоксане на спектрофлуориметре Hitachi F-4010. Контроль чистоты полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системах  $\text{CHCl}_3$  и толуол—спирт (9 : 1).

2-Тиокарбамоил-3-фенил-7-бензилиден-3,3а,4,5,6,7-гексагидроиндазол Ia получен согласно работе [4]; соединения Ib—г аналогично.

2-(4'-Арилгиазолил)-3-арил-7-арилиден-3,3а,4,5,6,7-гексагидроиндазолы (II—IV). К суспензии 5 ммоль тиоамида Ia—в 30 мл этанола добавляют 5,5 ммоль соответствующего  $\omega$ -бром-ацетофенона, кипятят 3...4 ч до исчезновения в реакционной смеси исходного тиоамида (по ТСХ) и оставляют для охлаждения. Выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют из спирта или толуола. Характеристики полученных соединений приведены в табл. 1, 2.

2-(4',5'-Дифенилгиазолил)-3-арил-7-арилиден-3,3а,4,5,6,7-гексагидроиндазолы V—VII получают аналогично. Разделение смеси изомеров проводят хроматографией на колонке с  $\text{SiO}_2$  (элюент  $\text{CHCl}_3$ ).

*Настоящее исследование выполнено при содействии международной Соросовской программы в области точных наук Международного фонда «Видрождения», грант SPU 043046.*

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Krapcho J., Turk C. F. // J. Med. Chem. — 1979. — Vol. 22. — P. 207.
2. Khalaf A. A., El-Shafei A. K., El-Sayed A. M. // J. Heterocycl. Chem. — 1982. — Vol. 19. — P. 609.
3. Puar M. S., Rovnyak G. C., Cohen A. I., Toeplitz B. // J. Org. Chem. — 1979. — Vol. 44. — P. 2513.
4. Lorand T., Szabo D., Foldesi A., Parkanyi L., Kalman G., Neszmelyi A. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1985. — N 3. — P. 481.
5. Hassner A., Michelson M. // J. Org. Chem. — 1962. — Vol 27. — P. 3974.
6. Hassner A., Mead T. S. // Tetrahedron. — 1964. — Vol. 20. — P. 2201.
7. Chase B. H., Evans J. M. // J. Chem. Soc. — 1964. — N 12. — P. 4825.